

10/500599

Rec'd PCT/PTO 03/00647
01 JUL 2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

24.01.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office

出願年月日
Date of Application:

2002年 4月 9日

REC'D 21 MAR 2003
WIPO PCT

出願番号
Application Number:

特願2002-106657

[ST.10/C]:

[JP2002-106657]

出願人
Applicant(s):

宇部興産株式会社

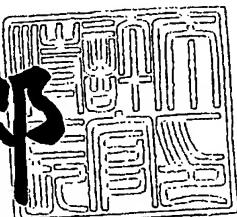
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 3月 4日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

大田 信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3013125

【書類名】 特許願
【整理番号】 TSP020404
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D487/04
【発明者】
【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5
宇部興産株式会社 宇部研究所内
【氏名】 福田 泰久
【発明者】
【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5
宇部興産株式会社 宇部研究所内
【氏名】 敷田 庄司
【特許出願人】
【識別番号】 000000206
【氏名又は名称】 宇部興産株式会社
【代表者】 常見 和正
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 012254
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

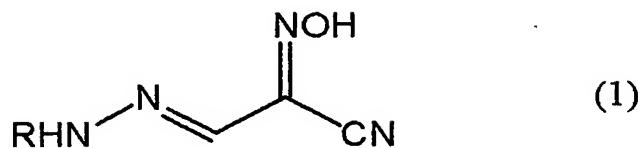
【発明の名称】 5-アミノ-4-ニトロソピラゾール誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (1)

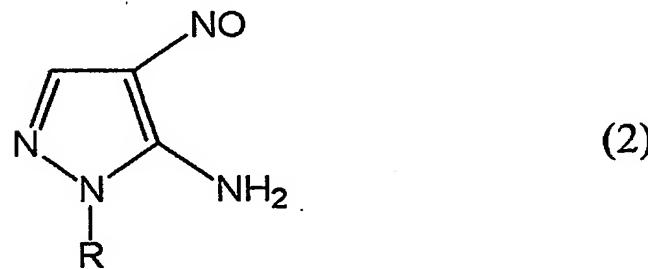
【化1】



(式中、Rは、水素原子、置換基を有していても良いアルキル基又はアリール基を示す。)

で示される3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル誘導体を環化反応させることを特徴とする、一般式 (2)

【化2】



(式中、Rは、前記と同義である。)

で示される5-アミノ-4-ニトロソピラゾールの製造法。

【請求項2】

Rが、ヒドロキシル基で置換されている炭素数1～4のアルキル基である、請求項1記載の5-アミノ-4-ニトロソピラゾールの製造法。

【請求項3】

環化反応を溶媒中で行う請求項1記載の5-アミノ-4-ニトロソピラゾールの製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬・農薬等の合成中間体として有用な5-アミノ-4-ニトロソピラゾール誘導体の製造法に関する。5-アミノ-4-ニトロソピラゾール誘導体は、毛髪染料や、抗腫瘍剤の中間体として有用な4,5-ジアミノピラゾール誘導体の合成原料として利用出来る（例えば、特開昭60-56981号公報、特開昭62-273979号公報、特表平7-502542号公報）。

【0002】

【従来の技術】

従来、5-アミノ-4-ニトロソピラゾール化合物の製法としては、特開昭62-273979号公報等に、塩化水素の存在下、5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-ピラゾールに亜硝酸イソアミルを反応させて、5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾール塩酸塩を得る方法が開示されている。しかしながら、この方法では、反応操作が繁雑である上に、目的物の収率が低いという問題があった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、簡便な方法によって、入手が容易な原料より、高収率で目的とする5-アミノ-4-ニトロソピラゾール誘導体を製造する方法を提供するものである。

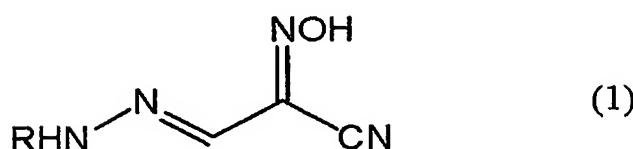
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明の課題は、一般式（1）

【0005】

【化3】



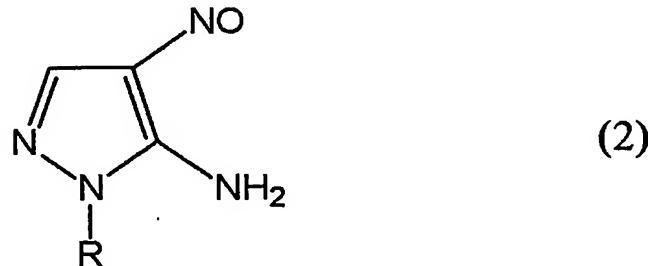
【0006】

（式中、Rは、水素原子、置換基を有していても良いアルキル基又はアリール基を示す。）

で示される3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル誘導体を環化反応させることを特徴とする、一般式（2）

【0007】

【化4】



【0008】

（式中、Rは、前記と同義である。）

で示される5-アミノ-4-ニトロソピラゾールの製造法。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明の環化反応で使用する3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル誘導体は、前記の一般式（1）で示される。その一般式（1）において、Rは、水素原子、置換基を有していても良いアルキル基又はアリール基を示す。前記のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等が挙げられ、前記のアリール基としては、例えば、フェニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジル基等が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。また、前記の置換基としては、例えば、ヒドロキシル基；メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等のアルキル基（これらの基は、各種異性体を含む。）；メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、ブトキシル基等のアルコキシル基（これらの基は、各種異性体を含む。）；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；フェニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジル基等のアリール基；ニトロ基が挙げられる。又、置換基の位置や数は特に限定されない。なお、該化合物はオキシム基、ヒドラゾン基を有するため、E体やZ体等、幾つかの異性体が存在するが、いかなる異性体も含まれる。

【0010】

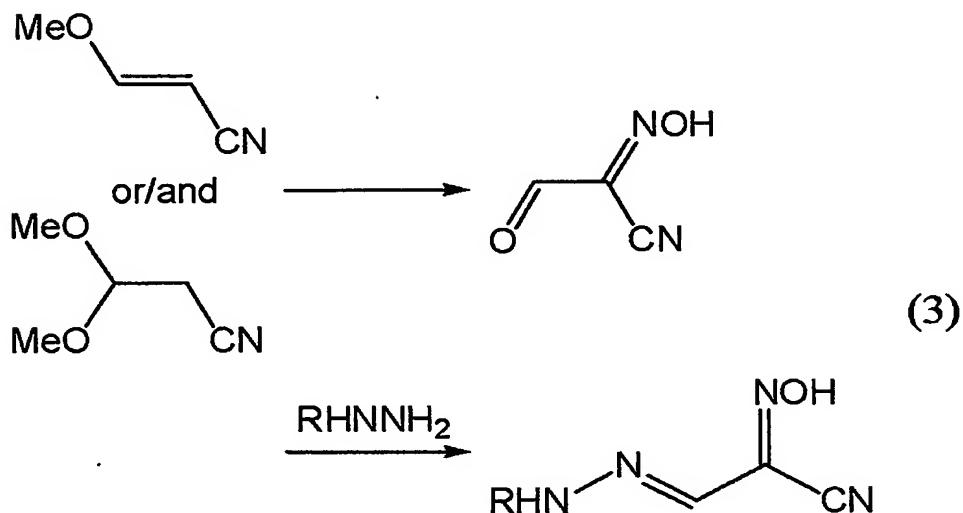
前記Rは、好ましくはヒドロキシル基で置換されている炭素数1～4のアルキル基、更に好ましくはヒドロキシエチル基である。

【0011】

本発明の環化反応において使用する3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル誘導体は、前記の式(1)で示されるが、これは、例えば、式(3)

【0012】

【化5】



【0013】

(式中、Rは、前記と同義である。)

で示されるように、3-メトキシアクリロニトリル及び／又は3,3-ジメトキシプロピオニトリルにニトロソ化剤を反応させて2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルとした後、これにヒドラジン化合物を反応させることによって得られる化合物である（後の参考例1及び2に記載）。

【0014】

本発明の環化反応は、溶媒の存在下で行うのが好ましく、その溶媒としては反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハ

ロゲン化脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；クロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；酢酸エチル、酢酸ブチルプロピオン酸エチル等のカルボン酸エステル類が挙げられるが、好ましくはアルコール類、更に好ましくはn-ブチルアルコールが使用される。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0015】

前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル誘導体1gに対して、好ましくは0.5～100g、更に好ましくは1～50gである。

【0016】

本発明の反応は、例えば、窒素雰囲気にて、3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル誘導体及び溶媒を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは-20～200℃、更に好ましくは20～150℃であり、反応圧力は特に制限されない。

【0017】

なお、本発明の反応では、塩酸等の酸を存在させることによって、反応速度を高めることも出来る。

【0018】

本発明の反応によって得られる5-アミノ-4-ニトロソピラゾール誘導体は、反応終了後、例えば、濾過、抽出、濃縮、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

【0019】

【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0020】

参考例1 (2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び冷却装置を備えた内容積25mlのフラスコに、純度97%の3-メトキシアクリロニトリル2.0g(23mmol)及びジイソプロピルエーテル5mlを加え、攪拌しながら-10℃まで冷却した。次いで、反応液を5℃以下に保ちながら、濃塩酸3.5mlをゆるやかに添加した。再び反応液を-10℃まで冷却後、亜硝酸ナトリウム2.0g(36mmol)と水3mlの混合液をゆるやかに滴下し、同温度で1.5時間、更に室温で2時間反応させた。反応終了後、反応液を酢酸エチルで抽出した後に有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、反応液を減圧下で濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(充填剤: Micro Sphere Gel D-150-60A、展開溶媒: トルエン/酢酸エチル=1/1(容量比))で精製して、黄色油状物として2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル2.3gを得た(単離収率: 100%)。更に、トルエンで再結晶させることで、淡黄色粉末として2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル0.79gを得た。

なお、2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリルの物性値は以下の通りである。

【0021】

融点: 76~78℃

EI-MS(m/z): 98, 53

CI-MS(m/z): 99(MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃, δ (ppm)): 9.60(1H, s)、10.64(1H, s)

IR(KBr法, cm⁻¹): 3129, 2993, 2831, 1709, 1457, 1428, 1273, 1076, 768, 74

5

【0022】

参考例2 (3-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリルの合成)

攪拌装置、温度計及び冷却装置を備えた内容積25mlのフラスコに、参考例1と同様な方法で合成した2-ヒドロキシイミノ-3-オキソプロピオニトリル0.98g(10mmol)及びメタノール6mlを加え、攪拌しながら5℃まで冷却した。次いで、同温度

で2-ヒドロキシエチルヒドラジン0.80g(10mmol)を添加し、室温で1時間反応させた。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮し、濃縮物にヘキサンを加えた後に、濾過して減圧下で乾燥させ、茶褐色固体として3-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル1.55gを得た(単離収率: 99%)。

なお、3-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリルは以下の物性値で示される新規な化合物である。

【0023】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)) ; 3.17~3.62(4H, m)、4.42~5.10(1H, brs)、7.33(0.2H, s)、7.53(0.8H, s)、8.33(0.8H, t)、8.91(0.2H, t)、11.20~13.10(1H, br)

【0024】

実施例1 (5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾールの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積25mlのフラスコに、参考例2と同様な方法で合成した3-(2-ヒドロキシエチル)ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル0.94g(6mmol)及びn-ブチルアルコール6mlを加え、110°Cで3時間反応させた。反応終了後、反応液を5°Cまで冷却して1時間攪拌させると結晶が析出だったので、結晶を濾過し、濾過物を減圧下で乾燥させて、赤橙色結晶として5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾール0.61gを得た(単離収率: 64%)。

なお、5-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ニトロソピラゾールの物性値は以下の通りであった。

【0025】

融点; 162.1~167.3°C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ (ppm)) ; 3.66~4.03(4H, m)、4.70~5.15(1H, br)、7.05(0.2H, s)、7.70~8.37(2H, br)、8.54(0.8H, s)

【0026】

【発明の効果】

本発明により、簡便な方法によって、入手が容易な原料より、高収率で5-アミノ-4-ニトロソピラゾール誘導体を製造する方法を提供することが出来る。

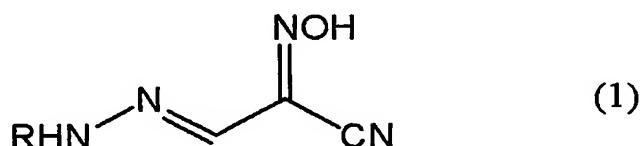
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、簡便な方法によって、入手が容易な原料より、高収率で目的とする5-アミノ-4-ニトロソピラゾール誘導体を製造する方法を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の課題は、一般式(1)

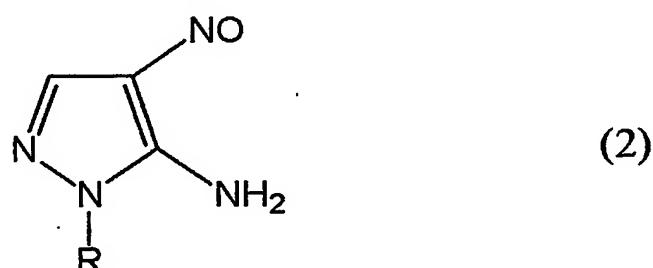
【化1】



(式中、Rは、水素原子、置換基を有していても良いアルキル基又はアリール基を示す。)

で示される、3-ヒドラゾノ-2-ヒドロキシイミノプロピオニトリル誘導体を環化反応させることを特徴とする、一般式(2)

【化2】



(式中、Rは、前記と同義である。)

で示される5-アミノ-4-ニトロソピラゾール誘導体の製造法によって解決される。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-106657
受付番号	50200514433
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 4月10日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 4月 9日

次頁無

出願人履歴情報

識別番号 [000000206]

1. 変更年月日 2001年 1月 4日

[変更理由] 住所変更

住 所 山口県宇部市大字小串1978番地の96
氏 名 宇部興産株式会社